

論 文 要 旨

Possible Involvement of Innate Lymphoid Cells in the Development of Chronic
Inflammatory Pancreatic Diseases

(膵臓の慢性炎症における自然リンパ球の関与について)

関西医科大学内科学第三講座
(指導：長沼 誠 教授)

池 宗 真 美

【研究目的】

自己免疫性膵炎は日本から発信された疾患概念で、現在では I 型 2 型の 2 種類に分類されている。我が国の罹患患者のうち多くは IgG4 の関与する I 型と言われている。治療法としてはステロイド治療が著効するものの、膵癌との鑑別がつかず切除される症例も未だ存在する。病理学的にはリンパ球・形質細胞・IgG4 陽性細胞の浸潤と共に血中では多様な自己抗体を認められることから何らかの免疫異常の関与が考えられている。しかし依然 IgG4 の役割や、病態に関しては不明な点も多い。

我々は今で IgG4 の産生機序に制御性 T 細胞が産生する IL-10 が関与すること、自然免疫系では TLR/NOD による単級、好塩基球の活性化から B 細胞活性化因子 (BAFF) が産生され IgG4 の産生が亢進することを報告してきた。また TLR7 を介した M2 マクロファージは線維化、Th2 反応に重要な役割を果たし病態生理に重要な働きをしていることを見出した。一方この M2 マクロファージの分化誘導には好塩基球やグループ 2 自然リンパ球 (ILC2) が重要な働きをしていることが報告されている。

自然リンパ球は自然免疫に関与し産生するサイトカインおよび転写因子により type1-3 に分類されている。ILC1 は主にウイルス初期感染の免疫応答などを担っており、ILC2 では慢性アレルギー性疾患 (気管支喘息、アトピー性皮膚炎) への関与が認められる。ILC3 は炎症性腸疾患や乾癬に関与が認められる。

気管支喘息、アトピー性皮膚炎でも自然免疫に関与するとされており組織障害により直接組織 (気管支喘息における肺胞上皮やアトピー性皮膚炎の皮膚ケラチノサイトなど) から IL33 が分泌され好塩基球、ILC2 が反応し ILC2 より分泌する IL5、IL13 が組織への好酸球の遊走を促進することで慢性炎症の増悪を引き起こすと考えられている。そこで今回我々は膵臓の慢性炎症性疾患として自己免疫性膵炎および慢性膵炎への自然リンパ球の関与を検討することを目的とした。

【研究方法】

1 型自己免疫性膵炎 (n=28)、慢性膵炎 (n=10)、健常人 (n=30) の末梢血中の自然リンパ球をフローサイトメトリーで測定した。また ILC2 においては lineage⁻ CD127⁺ CD161⁺ c-Kit^{+/-} CRTH2⁺ ILC2 以外に lineage⁻ CD25⁺ IL-33R⁺ ILC2 で報告されており、これら 2 つの ILC2 について比較検討し相関性についても検討した。

【結果】

1 型自己免疫性膵炎、慢性膵炎、健常人の末梢血中のリンパ球数に有意差は認めなかった。総自然リンパ球数は 1 型自己免疫性膵炎と慢性膵炎で優位に高値であったが 1 型自己免疫性膵炎と慢性膵炎での有意差は認めなかった。

1 型自然リンパ球は 1 型自己免疫性膵炎、慢性膵炎、健常人間での有意差は認めなかった。

2 型自然リンパ球は、健常人に比較して、1 型自己免疫性膵炎と慢性膵炎にお

いて有意に高値であった。一方、1型自己免疫性膵炎と慢性膵炎での有意差は認めなかった。

同様に3型自然リンパ球も健常人に比較して、1型自己免疫性膵炎と慢性膵炎において有意に高値であった。

一方、lineage⁻CD25⁺IL-33R⁺ILC2は1型自己免疫性膵炎、慢性膵炎、健常人での有意差は認めなかった。またこれら二つのILC2では相関性を認めなかった。

【考察】

慢性膵炎は膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌、内分泌機能の低下を伴う非可逆的病態である。一方、自己免疫性膵炎は、何らかの自己免疫機序が関与することより、ステロイド治療により病態や病理所見が改善し、可逆性である点より、現時点では膵の慢性炎症として別個の概念とされている。2型自己免疫性膵炎では再燃が見られない一方で、1型自己免疫性膵炎では完解導入後も約半数で再燃が認められており、臨床経過も含めて、両自己免疫性膵炎は別の病態とされている。

しかしながら、最近の研究では1型自己免疫膵炎の10~20%は非可逆的な経過をたどり、通常慢性膵炎に進行する症例のあることが明らかになってきた。膵臓は元来リンパ装置が存在しない臓器であることより、膵の炎症機序には自然免疫系の関与が想定される。いずれも膵の慢性炎症であるが、異なる病態とされている1型自己免疫性膵炎と慢性膵炎の病態形成の差異を検討するために、本研究では、自然リンパ球に注目して解析した。いずれの病態でも、健常人に比して2型(ILC2)および3型自然リンパ球(ILC3)が有意に高値であったことは、これらの自然リンパ球が原因に関係なく膵臓の慢性炎症の持続に関与することが考えられた。

【結論】

膵臓の慢性炎症の病態形成においてILC2とILC3が関与している可能性が示唆された。